



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



## Zusammenfassung

Ende 2019 wurde erstmals ein neues Virus der Corona-Familie, das severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (kurz SARS-CoV-2) beschrieben, welches die coronavirus disease 2019 (kurz COVID-19) verursacht. Nachdem es initial galt, zuerst einmal die akuten durch das SARS-CoV2 hervorgerufenen Veränderungen näher zu evaluieren, zeigten sich schnell klinische Hinweise, dass auch persistierende Veränderungen und somit klinische Beschwerden durch das SARS-CoV-2 hervorgerufen werden können. Neben den Veränderungen des Immunsystems scheint auch das Gefäß-System und hierbei vor allem das Endothel eine entscheidende Rolle zu spielen. Da diese beiden Systeme nahezu ubiquitär im menschlichen Körper vorkommen, sind die Langzeitfolgen (auch bekannt als Long-COVID) entsprechend vielfältig. Hierbei wird bis zu einer Dauer von 3-4 Wochen von einem akuten COVID-19, einer Dauer zwischen 4 und 12 Wochen von einem postakuten COVID-19 und einer Dauer über 12 Wochen von einem chronischen COVID oder Long-COVID gesprochen. In dem vorliegenden Review sollen die zugrundeliegenden Pathophysiologien/-mechanismen sowie die relevantesten hieraus resultierenden klinischen Veränderungen dargestellt werden.

### Schlüsselwörter

SARS-CoV-2 – Corona – Cardiovascular system – Immune system – Chronic COVID-19

J. Scherr

### Pathophysiology of COVID-19 and its possible significance for long COVID

### Summary

At the end of 2019, a new virus of the corona family, the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2 for short), which causes the coronavirus disease 2019 (COVID-19 for short), was released for the first time. After the initial task was to first evaluate the acute changes caused by the SARS-CoV2 in more detail, clinical

## REVIEW / SPECIAL ISSUE

# Pathophysiologie von COVID-19 und deren mögliche Bedeutung für Long-COVID

Johannes Scherr<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Universitäres Zentrum für Prävention und Sportmedizin, Universitätsklinik Balgrist, Universität Zürich, Schweiz

<sup>b</sup>Präventive Sportmedizin und Sportkardiologie, Universitätsklinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland

Eingegangen/submitted: 03.08.2021; akzeptiert/accepted: 05.08.2021

Online verfügbar seit/Available online: 14 September 2021

Ein 2019 erstmals aufgetretenes Virus der Corona-Familie, das severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (kurz SARS-CoV-2), ist als Pathogen verantwortlich für die coronavirus disease 2019 (kurz COVID-19) [1]. In einem Bericht der chinesischen Gesundheitsbehörden wurde Ende Dezember 2019 eine Häufung von Patienten mit viraler Pneumonie unbekannter Ätiologie (engl. viral pneumonia of unknown etiology, VPUE) beschrieben, die auch initial als neuartige Coronavirus-infizierte Pneumonie (engl. novel coronavirus-infected pneumonia, NCIP) bezeichnet wurde [2]. Aus pathogenetischer Sicht war bereits schon Ende Januar 2020 bekannt, dass SARS-CoV-2 das Angiotensin-2-konvertierende Enzym (ACE2) als Zellrezeptor beim Menschen nutzt [1]. Hierbei wurde zunächst die Lunge als Zielorgan angenommen, wobei damals angenommen wurde, dass vor allem eine pulmonale Infektion mit interstitiellen Lungenschäden und parenchymalen Läsionen einhergehen kann [3]. Studien über die Gewebeverteilung von ACE2 deuten jedoch darauf hin, dass dieser Virusrezeptor im menschlichen Körper nahezu ubiquitär vorkommt [4]. Neben der ACE2-Bindung bedarf es

zum Eindringen des Virus in die Zelle ebenfalls einer Aktivierung des Spike-Proteins durch die transmembrane Serinprotease 2 (engl. transmembrane protease serine subtype 2, TMPRSS2) [5]. Voraussetzung hierfür ist, dass das Spike-Protein zuvor durch Furin gespalten wurde. Im weiteren Verlauf zeigte sich recht rasch, dass SARS-CoV-2 sämtliche Organsysteme befallen kann und hierbei auch Langzeitschäden verursachen kann [6,7]. Hierbei wird in der aktuellen Definition davon ausgegangen, dass das akute COVID-19 in der Regel bis zu 3-4 Wochen nach Auftreten der Symptome dauert [8–10]. Dieser Zeitraum wurde gewählt, da gewöhnlich nach diesem Zeitraum kein replikationsfähiges SARS-CoV-2 mehr isoliert werden kann [11]. Postakutes COVID-19 ist definiert als anhaltende Symptome und/oder verzögerte oder langfristige Komplikationen über den Zeitraum von 4 Wochen hinaus, aber immer noch mit einer Rekonvalleszenz innerhalb von 12 Wochen ab dem Auftreten der ersten Symptome [10]. Bei Beschwerdepersistenz über eine Dauer von 12 Wochen hinaus spricht man von chronischem COVID oder Long-COVID [12].

indications quickly emerged that persistent changes and thus clinical complaints can also be caused by the SARS-CoV-2. In addition to the changes in the immune system, the vascular system and especially the endothelium seem to play a decisive role. Since these two systems occur almost ubiquitously in the human body, the long-term consequences (also known as long COVID) are correspondingly diverse. Here, up to a duration of 3-4 weeks is spoken of an acute COVID-19, a duration between 4 and 12 weeks of a post-acute COVID-19 and a duration of 12 weeks of a chronic COVID or long COVID. In the present review, the underlying pathophysiological mechanisms as well as the most relevant resulting clinical changes are to be presented.

#### Keywords

SARS-CoV-2 – Corona – Herz-Kreislauf-System – Immunsystem – Chronisches COVID-19

## Pathophysiologie bei SARS-CoV-2-Infektion

Die Pathogenese von SARS-CoV-2 ist durch zwei Hauptaspekte gekennzeichnet:

- 1) das Ungleichgewicht der angeborenen und erworbenen Immunantwort mit einer kritischen Überaktivierung des angeborenen Immunsystems, die zu einem Zytokinfreisetzungssyndrom führt, das auch als "Zytokin-sturm" bezeichnet wird [13], und
- 2) die Bindung von SARS-CoV-2 an den ACE-2-Rezeptor, einen wichtigen Regulator des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems [5,14]

Der schwere Verlauf mit potentiell letalem Ausgang von SARS-CoV-2 wird hierbei meist durch das Vorliegen einer Dysregulation beider obengenannten Faktoren vorhergesagt [14]. Neben oben genannten pathophysiologischen Mechanismen zeigte sich ebenfalls, dass SARS-CoV-2 zu generalisierten funktionellen und strukturellen Veränderungen des Endothels, ähnlich einer Endotheliitis, führt. Diese werden durch die vom angeborenen Immunsystem freigesetzte Zytokine oder/und eine direkte Infektion der Endothelzellen ausgelöst [15,16]. Hierbei scheinen vor allem die kleinen Gefäße betroffen zu sein, sodass es sich bei einer COVID-19-induzierten Endotheliitis wohl um eine Vaskulitis der kleinen Gefäße handelt, bei der die großen Gefäße nicht betroffen zu sein scheinen [17].

Zum Eindringen des Virus in die Zelle wird neben dem ACE-2-Rezeptor auch die Protease TMPRSS2 (Transmembrane Serine Protease 2) benötigt, die vor allem auf Epithelzellen z.B. in Lunge, Niere, Leber und Darm exprimiert wird [5,18].

Im Rahmen einer COVID-19-Infektion wurde häufig ein zweigipfliger Verlauf beobachtet. Dieser zweigipflige Verlauf lässt sich auch pathogenetisch in Bezug auf das Immunsystem recht gut beschreiben [11], sodass aufgrund der zeitlichen Korrelation davon ausgegangen werden kann, dass das Immunsystem für diesen verantwortlich ist. Nach der Infektion von Zellen, die die Oberflächenrezeptoren Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE-2) und TMPRSS2 durch SARS-CoV-2 exprimieren, repliziert das Virus aktiv und wird durch Pyroptose der Wirtszelle freigesetzt. Unter Pyroptose versteht man eine stark entzündliche Form der Apoptose, welche häufig bei Infektionen mit zytopathischen Viren beobachtet werden kann [19]. Diese Pyroptose führt zu einer Gefäßleckage, welche konsekutiv andere Substanzen (z. B. ATP) freisetzen und hierdurch benachbarte Zellen wie Epithel- und Endothelzellen und Alveolarmakrophagen beeinflussen kann. Dies löst ein pro-inflammatorisches Milieu mit der Freisetzung von Zytokinen aus, die Monozyten, Makrophagen und T-Zellen an den Infektionsort locken, hierdurch weitere Entzündungen triggern und dadurch eine pro-inflammatorische Rückkopplungsschleife im Sinne eines Teufelskreises in Gang setzen. Innerhalb von 5-6 Tagen nach Auftreten der Symptome erreicht die SARS-CoV-2-Viruslast ihren Höhepunkt [20].

Im Falle einer gesunden Immunantwort bildet das angeborene Immunsystem, bestehend aus residenten Makrophagen, konventionellen dendritischen Zellen (cDCs), von Monozyten abgeleiteten dendritischen Zellen (moDCs), Granulozyten und natürliche Killerzellen die erste Abwehr [21]. Durch diese Antigen-präsentierenden Zellen (kurz APCs) wird das Antigen über die Moleküle des Haupthistokompatibilitätskomplexes

(engl. Major Histocompatibility Complex, MHC) auf der Oberfläche präsentiert und führt somit zur anschließenden Aktivierung von erregerspezifischen (Virus-)B-Zellen und T-Zellen mit Bildung von Antigen-spezifischen Antikörpern. Bei Immunkompetenten können die virusinfizierten Zellen durch virusspezifische T-Zellen eliminiert werden, bevor sich das Virus weiter ausbreitet. Darüber hinaus führen neutralisierende Antikörper, alveolare Makrophagen und apoptotische Zellen zur Virusbeseitigung und nur zu einer geringfügigen Schädigung der Lunge, was zu einer vollständigen Erholung nach dem ersten Peak an Tag 5-8 führt, wie es bei der Mehrheit der mit SARS-CoV-2 infizierten Personen zu beobachten ist.

Im Falle einer mangelhaften Immunantwort (wie dies z.B. bei der Immunogenesenz zu beobachten ist [22]) oder einer bakteriellen Superinfektion kann die pro-inflammatorische Rückkopplungsschleife zu einer weiteren pulmonalen Akkumulation von Immunzellen führen, was eine Überproduktion proinflammatorischer Zytokine mit Hyperinflammation zur Folge hat [23]. Es mehren sich die Hinweise, dass diese Überentzündung wie weiter unten beschrieben das Lungengewebe schädigen und somit zu einer Lungenfibrose führen kann. Durch Generalisation des sogenannten Zytokinstorms kommt es zu einer systemischen Multiorganbeteiligung [24]. Daher wird der Schweregrad der Erkrankung nicht nur durch die Virusinfektion mit Schädigung der Atemwege bestimmt, sondern auch durch die generalisierte Immunreaktion des Wirts.

Neben dem Immunsystem spielt wie oben schon beschrieben auch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (kurz RAAS) eine entscheidende

Rolle. Hierbei kommt es zu einem Teufelskreis aus der Produktion von Angiotensin II (Ang II), welches ebenfalls selbst eine pro-inflammatoryische Wirkung besitzt [25], und der Herunterregulierung vom ACE2-Rezeptor [26], welcher sich vor allem am arteriellen und venösen Endothel auswirkt. Auch ist eine direkte Infektion des Gefäßendothels beschrieben [27], wodurch die Dichte der ACE2-Rezeptoren verringert wird. Hierdurch wird ein proadhäatives Umfeld für die Aggregation und Migration von Makrophagen, Leukozyten und Lymphozyten hervorgerufen. Dies führt wiederum zu einer Freisetzung einer Vielzahl an Zytokinen sowie Gerinnungsfaktoren.

### Pathomechanismen des chronischen COVID-19-Syndroms

Die Pathomechanismen, die der akuten COVID-19-Erkrankung zugrunde liegen, sind in den Grundzügen bereits schon recht gut evaluiert (s.o.). Hingegen sind die Veränderungen, die dem chronischen oder sogenannten post-COVID-19-Syndrom zugrunde liegen, bis dato noch nicht eindeutig geklärt. Es werden folgende Ansätze diskutiert:

- direkte Folgen einer Organschädigung, wobei das unterschiedliche Ausmaß der Verletzung (Organschädigung) und die unterschiedliche Zeit, die für die Erholung der einzelnen Gewebe respektive Organe benötigt wird (determiniert durch die Dauer der physiologischen Zell-Regeneration), in Betracht gezogen werden müssen. Beispiele hierfür werden weiter unten im Artikel genannt
- das Fortbestehen einer chronischen Entzündung (Rekonvales-

zenz-Phase) oder das Auftreten einer Autoimmun-Reaktion/Auto-Antikörperbildung [28]

- sehr selten wurde eine Persistenz des SARS-CoV2 beschrieben [29]. Hingegen wurden häufiger bereits persistierend erhöhte Inflammationsmarker beschrieben, welche auf ein chronisches Persistieren der Entzündung hindeuten [30]
- Folgen einer sogenannten „Critical Illness“ (z.B. Polyneuropathie und/oder -Myopathie) [31]
- Dekonditionierung [32]: in Folge des oben beschriebenen hyperinflammatorischen Zustands in Verbindung mit Einschränkungen der Mobilität und Nahrungsaufnahme (aufgrund der Übelkeit, Erbrechen und Durchfall bei manchen Patienten) ist das Risiko für eine akute Sarkopenie erhöht [33]. Neben diesem Verlust von Muskelmasse und -kraft kommt es aufgrund der kardiorespiratorischen Erkrankung ebenfalls zu einer verminderten Ausdauerleistungsfähigkeit [34]
- psychologische Probleme wie posttraumatische Belastungsstörung [35]
- die mehrfach beschriebenen anhaltend erhöhten Entzündungsmarker deuten jedoch ebenfalls auf ein chronisches Persistieren der Entzündung hin [36]

Es zeichnet sich jedoch ab, dass die Entstehung eines chronischen COVID-19-Syndroms ein multifaktorielles Geschehen zu sein scheint, weshalb je nach Ausprägung der einzelnen Komponenten dann auch das klinische Bild recht variabel ist. Bei aktuell noch eingeschränkter Literaturlage finden sich aktuell noch kontroverse Ergebnisse bezüglich der Geschlechterverteilung in Bezug auf die Entwicklung eines chronischen COVID-19-Syndroms [37–40].

## Der Notch-Signaltransduktionsweg

Ein weiterer wichtiger Pathomechanismus, der in der Pathophysiologie der COVID-19 involviert zu sein scheint, scheint gemäß neuerer Studienlage der Notch-Signalweg zu sein. Dieser Signalweg ist unter physiologischen Aspekten essentiell an der Differenzierung von Geweben im adulten Organismus sowie der Entwicklung von Organen während der Embryonalentwicklung beteiligt. Durch die Interaktion des Notch-Rezeptors auf der Zelloberfläche mit dessen Liganden „Delta“ oder „Jagged“ führt dieser Signalweg zu einer Zell-Zell-Kommunikation. Dieser Signaltransduktionsweg ist weit verbreitet, wobei eine Aktivierung des Notch-Rezeptors zu mehreren Veränderungen führt, die unter anderem auch bei COVID-19 relevant sein können. So konnte bereits in früheren Studien gezeigt werden, dass der Notch-Signaltransduktionsweg ein Hauptregulator der kardiovaskulären Funktion sowohl beim Gesunden als auch Kranken sowie einer Vielzahl weiterer Funktionen ist [41,42]. Aus diesem Grunde scheint es nicht verwunderlich, dass dieser Signaltransduktionsweg ein attraktives Ziel für das Virus darstellt, wobei er bereits mit mehreren bei Virus-Infektionen zu beobachtenden biologischen Prozessen in Verbindung gebracht werden konnte [43]. Hierbei scheint der Notch-Signalweg bereits schon beim Eintritt des Virus eine relevante Rolle zu spielen, da sowohl der Notch- als auch der ACE2-Rezeptor-vermittelte Signalweg (die Relevanz des Letzteren wurde oben bereits beschrieben) gemeinsame Aktivierungsmechanismen in Gang zu setzen scheinen. Der Notch-Signalweg scheint hier über eine vermehrte FURIN-Induktion zu einem erleichterten Eintreten des Corona-Virus zu führen [44,45].

Jedoch nicht nur beim Eintritt des Corona-Virus in den Körper, auch im Rahmen der Entzündungsreaktion scheint dem Notch-Signaltransduktionsweg eine relevante Rolle zuzu kommen. So konnte gezeigt werden, dass der Notch-Signalweg die Entstehung eines pro-inflammatorischen Milieus fördert [46–48]. Hierbei kommt es nach Kontakt mit Interleukin-6 (IL-6) zu einer Aggravation des pro-inflammatorischen Status durch einen Positive-feedback-Loop [49,50]. Dieses „Anfeuern“ der Inflammationsreaktion könnte somit neben den oben beschriebenen Mechanismen auch zu dem im Rahmen einer COVID-19-Infektion beschriebenen Zytokin-Sturm führen [51,52]. Diese unkontrollierte Zytokin-Freisetzung kann zu einer Vielzahl an kardiovaskulären Veränderungen führen. Diese reichen von Herzrhythmusstörungen, Myokarditiden bis hin zu Gefäßverletzungen oder gar Destabilisierung von vorbestehenden arteriosklerotischen Plaques mit konsekutiver Plaqueruptur und letztendlich Myokardinfarkten [53] – alles Pathologien, wie sie auch bei COVID-19 zu beobachten sind. Auch scheint der Notch-Signalweg eine wichtige Rolle bei Hypoxien zu spielen [54]. Die hypoxischen Zustände im Rahmen der Covid-19-Infektion stellen die Medizin aktuell noch immer vor unbeantwortete Frage, da sich die Patienten trotz objektiv niedrigen Sauerstoffpartialdrücken im Blut klinisch relativ oligosymptomatisch präsentieren [55]. Dies führte zur Bezeichnung der „happy hypoxia“ [56]. Im Rahmen der COVID-19-Infektion führt eine Notch-Aktivierung zu einer Verstärkung der HIF-1 $\alpha$ -induzierten strukturellen Veränderungen in den Lungenbläschen, welche mit verminderter Septierung der terminalen Alveolen, emphysematösen und fortschreitenden fibrotischen Verän-

derungen einhergehen [57,58]. Des Weiteren steht die Hypoxie auch im Zusammenhang mit thrombotischen Ereignissen, die bei COVID-19-Patienten beobachtet werden und die schnell zu schwereren kardiovaskulären Komplikationen (z.B. Myokarditis oder Myokardinfarkt) führen können [59,60]. Hinlänglich bekannt ist, dass eine Hyperkoagulopathie ein wichtiges Kennzeichen von Entzündungen darstellt und hierbei auch bei COVID-19-Infektionen miteinander einhergehen [61]. So sind pro-inflammatorische Zytokine direkt daran beteiligt, die Thrombozyten-Aktivierung und hierdurch thrombotische Ereignisse zu beschleunigen [62], während gleichzeitig wichtige physiologische Antikoagulationswege (wie z.B. Antithrombin III, den Gewebefaktor-Signalweg und das Protein-C-System) gehemmt werden [63]. Auch wurden bereits schon im Gefäßbett von verschiedenen Organen eine Endotheliitis beschrieben [64–66]. Aufgrund dieser Schädigung des Endothels kommt es auch zu einer vermehrten Freisetzung von von-Willebrand-Faktor, sodass die Interaktion der Thrombozyten mit der Gefäßwand nochmals verstärkt wird [67]. Somit scheint der Notch-Signalweg aufgrund seines Bezugs sowohl zu Inflammation als auch zur Gerinnung eine relevante Rolle in der Pathogenese der COVID-19-Infektionen zu spielen. Neben einer vermehrten Gerinnungsneigung hat die Endotheliitis auch Auswirkungen auf die transendothiale Migration respektive Chemotaxis von Leukozyten [68,69]. Die endothelialen Veränderungen mit gleichzeitiger Ansammlung von Leukozyten sowie Viruspartikeln konnten bereits schon in mehreren Geweben (unter anderem in Herz, Nieren, Lunge sowie Leber) nachgewiesen werden [70–73].

**Tabelle 1.** Organspezifische Veränderungen im Rahmen eines chronischen COVID-19-Syndroms.

Organ	Pathogenese (neben oben beschriebener)	Symptome
<b>Herz-Kreislauf</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Induktion der Interferonproduktion, der Sekretion von Interleukin (IL) 2, 6 und 7</li> <li>- Stimulierung der Granulozytenaktivierung</li> <li>- Stimulierung der Produktion von Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF-α)</li> <li>⇒ intravaskuläre Hyperinflammation mit Veränderungen der Angiogenese und Blutgerinnung</li> <li>- Direkter viraler Befall der Kardiomyozyten [84–86]</li> <li>- Endotheliale Dysfunktion (v.a. koronare Mikrozirkulation)</li> <li>- Hypoxämie aufgrund des pulmonalen Befalls (akutes Atemnotsyndrom (ARDS) oder pulmonale Gefäßthrombose)</li> <li>- Inflammation-induzierte Plaque-Ruptur</li> <li>- Schwere Entgleisung des Blutdrucks aufgrund hoher zirkulierender Ang II-Spiegeln und einer starken arteriolären Vasokonstriktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiometabolischer Bedarf ↑</li> <li>• Myokardfibrose oder -vernarbung</li> <li>• Herzrhythmusstörungen (z.B. Tachykardie)</li> <li>• Autonome Dysfunktion</li> <li>• Myokardinfarkt Typ I (Ruptur eines arteriosklerotischen Plaques) und Typ II (Mismatch zwischen myokardialer Sauerstoffversorgung und -bedarf) [87]</li> </ul>
<b>Niere</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- makro- und mikro-thromboembolische Nierenfunktionsstörung ⇒ mikrovaskuläre Obstruktion und/oder renaler Infarkt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate [88]</li> </ul>
<b>ZNS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Direkte Gewebschädigung durch Bindung des Spike-Proteins (S1) von SARS-CoV2 an ACE2-Rezeptoren (welche im Gehirn häufig vorkommen) [89]</li> <li>• Dysregulation des Immunsystems</li> <li>• Mikrovaskuläre Thrombosen</li> <li>• Iatrogene Wirkungen von Medikamenten</li> <li>• Psychosoziale Auswirkungen von Infektionen</li> </ul> <p>Entzündungskaskade im Bereich der peripheren Nerven und Verlust der Myelinscheide (Polyneuropathie)</p> <p>Direkte neurotropische Infektion der Geschmacks- oder Geruchsnerven [92]</p> <p>Fähigkeit von SARS-CoV-2, Erythrozyten zu deoxygenieren ⇒ hypoxischen Zustand im Hörzentrum ⇒ irreversible Schäden [94]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-spezifische neurologische Symptome [90] <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Müdigkeit</li> <li>◦ Myalgie</li> <li>◦ Kopfschmerzen</li> <li>◦ Schwindel</li> <li>◦ Vegetative Dysfunktion</li> <li>◦ Kognitive Beeinträchtigung (engl. sog. „brain fog“)</li> <li>• Halbseitenlähmung</li> <li>• Ataxie</li> <li>• Schlaganfall [87]</li> <li>• Hirnblutungen</li> <li>• Epilepsie</li> </ul> </li> <li>• Guillain-Barré Syndrom (GBS) [91] ⇒ schwere respiratorische Komplikationen bis hin zu motorischen Lähmungen <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anosmie [93]</li> <li>- Ageusie</li> <li>• Gehörverlust [95]</li> </ul> </li> </ul>
<b>Verdauung inkl. Leber</b>	<p>Veränderung Mikrobiom [96], inkl. Anreicherung von opportunistischen Organismen und Abnahme nützlicher Konsensalen [97]</p> <p>⇒ Aktivierung von Immunzellen &amp; Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen ⇒ Schaffung eines pro-inflammatorischen Umfelds ⇒ Aggravation der systemischen Entzündung [98]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, gastro-ösophagealer Reflux, Mangelernährung/Anorexie, gastrointestinale Blutungen, Appetitlosigkeit und Obstipation [99]</li> </ul>
<b>Endokrinologie</b>	<p>Endo- &amp; exokrine Pankreas-Insuffizienz [100]</p> <p>Direkte Infektion von β-Inselzellen des Pankreas ⇒ Insulinspiegel ↓ &amp; Insulinsekretion im Pankreas ↓ &amp; Apoptose der β-Zellen (ähnlich wie bei Typ-1-Diabetes) [101]</p> <p>destruktive Thyreoiditis</p> <p>(Wieder-)Auftreten von Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse [103]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gestörte Glukose-Homöostase mit abnormer glykometabolischer Kontrolle und Insulinresistenz bis hin zu neu aufgetretenem Diabetes mellitus [102]</li> <li>• Subakute Schilddrüsenentzündung mit Hypothyreose bis zu Thyreotoxisose</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 1 (Fortsetzung)

<b>Muskuloskelettal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myalgie</li> <li>• Demineralisierung der Knochen</li> <li>• Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (z.B. Dermatomyositis) [104]</li> <li>• Generalisierte Muskelatrophie</li> <li>• Defizit Muskelkraft und -ausdauer</li> </ul>
<b>Dermatologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aloperie [105]</li> <li>• Dermatomyositis/prolongierte post-virale Myositis [106]</li> </ul>
<b>Hämatologie</b>	<p>Freisetzung von prokoagulierenden und proinflammatorischen Zytokinen [107] ⇒ Aktivierung der Gerinnungskaskade ⇒ thrombotische Komplikationen (wie z.B. disseminierte intravaskuläre Gerinnung)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduzierte Erythrozyten-Verformbarkeit [109]</li> <li>• Reduzierte Sauerstofftransportfähigkeit der Erythrozyten [110]</li> </ul> <p>thromboembolische Zustände ↑ (v.a. in Ischämie-sensitiven Geweben (z.B. Lungen-, Herz-Kreislauf- und zerebrovaskuläre Gewebe) [108] Erythrozytärer Sauerstofftransport ↓</p>

Anhand der dargestellten Zusammenhänge lässt sich folgern, dass der Notch-Signaltransduktionsweg mit hoher Wahrscheinlichkeit an den kardiovaskulären und pulmonalen Komplikationen, die im Rahmen einer COVID-19-Infektion beobachtet werden und im Verlauf auch noch Auswirkungen im Sinne eines Long-COVID-Syndroms haben können, beteiligt zu sein scheint.

### Pathomechanismus der pulmonalen (Langzeit-) Schädigung

Im Folgenden sollen die an den pulmonalen Langzeitschäden beteiligten Pathomechanismen dargestellt werden. Dies vor dem Hintergrund, dass die Lunge ja initial als Hauptzielorgan von SARS-CoV2 angenommen wurde und somit hier auch die insgesamt noch spärliche Evidenzlage mit am besten ist.

Die Lungenfibrose ist gewöhnlicherweise eine pathologische Folge von akuten und chronischen interstitiellen Lungenerkrankungen. Klinisch äußert sich eine Lungenfibrose vor allem durch Symptome wie trockener Husten, Müdigkeit und Dyspnoe. Sie ist gekennzeichnet durch die erfolglose Rekonstruktion des geschädigten Alveolarepithels, die übermäßige Ablagerung von Kollagen und

anderen Komponenten der extrazellulären Matrix (ECM), die Persistenz von Fibroblasten sowie konsekutiv die Zerstörung der normalen Lungenarchitektur [74]. Kommt es zu einem Fortschreiten der Lungenfibrose, resultiert diese in einer Ausdehnung der interstitiellen Matrix, einer endgültigen Kompression und Zerstörung des normalen Lungenparenchyms mit Schädigung der Kapillaren, die final ein Atemversagen zur Folge hat [75]. Neben den ätiologischen Faktoren Alter, Rauchen, Virusinfektionen, Medikamentenbelastung und genetische Veranlagung [76,77] kann auch oxidativer Stress mit einer übermäßigen Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) zugrunde liegen. Diese übermäßige ROS-Produktion kann unter anderem auch auf eine übermäßige Sauerstoff-Zufuhr, wie diese teilweise bei suboptimaler Beatmung zu sehen ist, verursacht sein [78]. Chronische Entzündungen werden als Hauptursache der Lungenfibrose angesehen und können zu Epithelschäden und Fibroblastenaktivierung führen. Andere Studien deuten darauf hin, dass die Schädigung des Alveolarepithels und die Bildung aktiver Myofibroblastenfoci die Hauptursachen der meisten Lungenfibroseprozesse sind [77].

Wenn das Lungengewebe geschädigt wird, werden eine Reihe von Wachstumsfaktoren und Zytokinen übermäßig stark exprimiert und freigesetzt [75,79]. Eine Erhöhung der Serumspiegel dieser Zytokine und Wachstumsfaktoren ist ebenfalls bei COVID-19-Patienten sichtbar [80,81]. Die dysregulierte Freisetzung von Matrix-Metalloproteinasen, resultierend in Epithel- und Endothelschäden und unkontrollierter Fibroproliferation [82], gehört beispielweise zu den wichtigsten Mediatoren der Entzündungsphase des akuten Lungenvaters (engl. Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) [83].

Endothelzellen sind eine der Hauptquellen für diese fibrogenen Faktoren (durch Chemotaxis von Fibroblasten und somit Stimulation des bindegewebigen Umbaus, Induktion der Differenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten), welche konsekutiv für die übermäßige Anhäufung von extrazellulärer Matrix in Basalmembranen und interstitiellem Gewebe verantwortlich sind, was letztlich zum Verlust der Alveolarfunktion (v.a. des Gasaustausches zwischen Alveolen und Kapillaren) führt [75].

Eine Übersicht über weitere im Rahmen eines chronischen COVID-19-

Syndroms betroffene Organe sowie die jeweils zugrundeliegenden Pathomechanismen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Eine aktuelle Übersicht über den aktuellen Wissenstand in Bezug auf ein 7-monatiges Follow-Up nach COVID-19-Infektion stellt der Artikel von Davis et al. dar [9]. Zusammenfassend kann somit gesagt werden, dass COVID-19 eine systemische Erkrankung mit möglichem Befall multipler Organe ist. Genauso mannigfaltig das Befallsmuster der Organe sind auch die Bilder der durch das SARS-CoV2 hervorgerufenen klinischen Langzeit-schäden. Hierbei spielen vor allem die durch das Virus hervorgerufene Aktivierung des Immunsystems sowie die konsekutive Aktivierung des Gerinnungssystems eine zentrale pathomechanistische Rolle. Ein zweiter, wenn auch weniger relevanter Pathomechanismus scheinen die direkten Schädigungen durch den zellulären Virusbefall der jeweiligen Gewebe darzustellen.

## Interessenkonflikt

Es liegt kein Interessenkonflikt vor.

## Literaturverzeichnis

- [1] P. Zhou, et al., A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin, *Nature* 579 (7798) (2020) 270–273.
- [2] Li, T.-n.O.J.F.E.I.T.Q., An Outbreak of NCIP (2019-nCoV) Infection in China — Wuhan, Hubei Province, 2019–2020. *China CDC Weekly*, 2020. 2 (5): 79–80.
- [3] X. Xu, et al., Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission, *Sci China Life Sci* 63 (3) (2020) 457–460.
- [4] W. Sungnak, et al., SARS-CoV-2 Entry Genes Are Most Highly Expressed in Nasal Goblet and Ciliated Cells within Human Airways, *ArXiv* (2020).
- [5] M. Hoffmann, et al., SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor, *Cell* 181 (2) (2020) 271–280, e8.
- [6] A. Gupta, et al., Extrapulmonary manifestations of COVID-19, *Nat Med* 26 (7) (2020) 1017–1032.
- [7] A. Carfi, et al., Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19, *JAMA* 324 (6) (2020) 603–605.
- [8] N. Nabavi, Long covid: How to define it and how to manage it, *BMJ* 370 (2020) m3489.
- [9] Davis, H.E., et al., Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact, *EClinicalMedicine*, 38 (2021) 101019.
- [10] N.A. Alwan, L. Johnson, Defining long COVID: Going back to the start. *Med (N Y)* 2 (5) (2021) 501–504.
- [11] A. Nalbandian, et al., Post-acute COVID-19 syndrome, *Nat Med* 27 (4) (2021) 601–615.
- [12] A.V. Raveendran, R. Jayadevan, S. Sashidharan, Long COVID: An overview, *Diabetes Metab Syndr* 15 (3) (2021) 869–875.
- [13] S.F. Pedersen, Y.C. Ho, SARS-CoV-2: a storm is raging, *J Clin Invest* 130 (5) (2020) 2202–2205.
- [14] P.P. Liu, et al., The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System, *Circulation* (2020).
- [15] H. Su, et al., Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China, *Kidney Int* (2020).
- [16] Z. Varga, et al., Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19, *Lancet* (2020).
- [17] U. Macchio, et al., SARS-CoV-2 leads to a small vessel endotheliitis in the heart, *EBioMedicine* 63 (2021) 103182.
- [18] S. Lukassen, et al., SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells, *Embo j* (2020) e105114.
- [19] S.L. Fink, B.T. Cookson, Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells, *Infect Immun* 73 (4) (2005) 1907–1916.
- [20] Y. Pan, et al., Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples, *Lancet Infect Dis* 20 (4) (2020) 411–412.
- [21] M. Guilliams, B.N. Lambrecht, H. Hammad, Division of labor between lung dendritic cells and macrophages in the defense against pulmonary infections, *Mucosal Immunology* 6 (3) (2013) 464–473.
- [22] V. Bajaj, et al., Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? *Frontiers in Physiology* 11 (1793) (2021).
- [23] E.J. Giamarellos-Bourboulis, et al., Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure, *Cell Host Microbe* (2020).
- [24] Q. Ruan, et al., Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China, *Intensive Care Med* (2020).
- [25] Y. Suzuki, et al., Inflammation and angiotensin II, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 35 (6) (2003) 881–900.
- [26] Y. Lei, et al., SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2, *Circulation Research* 128 (9) (2021) 1323–1326.
- [27] I. Bernard, et al., Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19, *Viruses* 13 (1) (2020).
- [28] M.Z. Tay, et al., The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention, *Nat Rev Immunol* (2020).
- [29] L.K. Vibholm, et al., SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses, *EBioMedicine* 64 (2021).
- [30] J.J.L. Jacobs, Persistent SARS-2 infections contribute to long COVID-19, *Med Hypotheses* 149 (2021) 110538.
- [31] A.J. Parker, et al., Recovery after critical illness in COVID-19 ICU survivors, *British Journal of Anaesthesia* 126 (6) (2021) e217–e219.
- [32] P. Casey, Y. Ang, J. Sultan, COVID-19-induced sarcopenia and physical deconditioning may require reassessment of surgical risk for patients with cancer, *World J Surg Oncol* 19 (1) (2021) 8.
- [33] C. Welch, et al., COVID-19 and Acute Sarcopenia, *Aging Dis* 11 (6) (2020) 1345–1351.
- [34] C. Simonelli, et al., Measures of physical performance in COVID-19 patients: a mapping review, *Pulmonology* (2021).
- [35] D. Janiri, et al., Posttraumatic Stress Disorder in Patients After Severe COVID-19 Infection, *JAMA Psychiatry* 78 (5) (2021) 567–569.
- [36] M.G. Mazza, et al., Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up, *Brain Behav Immun* 94 (2021) 138–147.

- [37] E. Zettersten, et al., Long-term outcome after intensive care for COVID-19: differences between men and women—a nationwide cohort study, *Critical Care* 25 (1) (2021) 86.
- [38] A. Kashif, et al., Follow-up of COVID-19 recovered patients with mild disease, *Sci Rep* 11 (1) (2021) 13414.
- [39] S. Bliddal, et al., Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients, *Sci Rep* 11 (1) (2021) 13153.
- [40] M. Peghin, et al., Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients, *Clin Microbiol Infect* (2021).
- [41] J.C. Aster, In brief: Notch signalling in health and disease, *J Pathol* 232 (1) (2014) 1–3.
- [42] Y. Shang, S. Smith, X. Hu, Role of Notch signaling in regulating innate immunity and inflammation in health and disease, *Protein Cell* 7 (3) (2016) 159–174.
- [43] R.M. Breikaa, B. Lilly, The Notch Pathway: A Link Between COVID-19 Pathophysiology and Its Cardiovascular Complications, *Front Cardiovasc Med* 8 (2021) 681948.
- [44] D. Bestle, et al., TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells, *Life Sci Alliance* 3 (9.) (2020).
- [45] X. Jin, et al., Virus strain from a mild COVID-19 patient in Hangzhou represents a new trend in SARS-CoV-2 evolution potentially related to Furin cleavage site, *Emerg Microbes Infect* 9 (1) (2020) 1474–1488.
- [46] A. Pabois, et al., The disintegrin and metalloproteinase ADAM10 mediates a canonical Notch-dependent regulation of IL-6 through DLL4 in human endothelial cells, *Biochem Pharmacol* 91 (4) (2014) 510–521.
- [47] C. Fazio, L. Ricciardiello, Inflammation and Notch signaling: a crosstalk with opposite effects on tumorigenesis, *Cell Death Dis* 7 (12) (2016) e2515.
- [48] Y. Lu, et al., Notch signaling contributes to the expression of inflammatory cytokines induced by highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome virus (HP-PRRSV) infection in porcine alveolar macrophages, *Dev Comp Immunol* 108 (2020) 103690.
- [49] Y. Guo, et al., Interleukin-6 signaling pathway in targeted therapy for cancer, *Cancer Treat Rev* 38 (7) (2012) 904–910.
- [50] Z. Yang, et al., Acquisition of resistance to trastuzumab in gastric cancer cells is associated with activation of IL-6/STAT3/Jagged-1/Notch positive feedback loop, *Oncotarget* 6 (7) (2015) 5072–5087.
- [51] O. Ashraf, et al., Systemic Complications of COVID-19, *Crit Care Nurs Q* 43 (4) (2020) 390–399.
- [52] F. Barilla, et al., Focus on clinical practice: angiotensin-converting enzyme 2 and corona virus disease 2019: pathophysiology and clinical implications. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 21 (9) (2020) 630–633.
- [53] V.F. Corrales-Medina, M. Madjid, and D.M. Musher, Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis* 10 (2) (2010) 83–92.
- [54] M.V. Gustafsson, et al., Hypoxia requires notch signaling to maintain the undifferentiated cell state, *Dev Cell* 9 (5) (2005) 617–628.
- [55] J. Herrmann, et al., Can Hyperperfusion of Nonaerated Lung Explain COVID-19 Hypoxia? *Res Sq* (2020).
- [56] J. Couzin-Frankel, The mystery of the pandemic's 'happy hypoxia', *Science* 368 (6490) (2020) 455–456.
- [57] K. Jespersen, et al., Enhanced Notch3 signaling contributes to pulmonary emphysema in a Murine Model of Marfan syndrome, *Sci Rep* 10 (1) (2020) 10949.
- [58] R.G. Wilkerson, et al., Silent hypoxia: A harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19, *Am J Emerg Med* 38 (10) (2020) 2243, e5–2243 e6.
- [59] K.B. Kashani, Hypoxia in COVID-19: Sign of Severity or Cause for Poor Outcomes, *Mayo Clin Proc* 95 (6) (2020) 1094–1096.
- [60] J. Thachil, Hypoxia-An overlooked trigger for thrombosis in COVID-19 and other critically ill patients, *J Thromb Haemost* 18 (11) (2020) 3109–3110.
- [61] H. Kitakata, et al., Inflammatory and Hypercoagulable Biomarkers and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients, *J Clin Med* 10 (14.) (2021).
- [62] R.M. Martin-Rojas, et al., COVID-19 coagulopathy: An in-depth analysis of the coagulation system, *Eur J Haematol* 105 (6) (2020) 741–750.
- [63] D. McGonagle, et al., Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumo-  
nia, *Lancet Rheumatol* 2 (7) (2020) e437–e445.
- [64] S.E. Fox, et al., Cardiac Endotheliitis and Multisystem Inflammatory Syndrome After COVID-19, *Ann Intern Med* 173 (12) (2020) 1025–1027.
- [65] W. Mosleh, et al., Endotheliitis and Endothelial Dysfunction in Patients with COVID-19: Its Role in Thrombosis and Adverse Outcomes, *J Clin Med* 9 (6.) (2020).
- [66] Z. Varga, et al., Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19, *Lancet* 395 (10234) (2020) 1417–1418.
- [67] J.M. O'Sullivan, et al., Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy, *Lancet Haematol* 7 (8) (2020) e553–e555.
- [68] T. Quillard, et al., Notch2 signaling sensitizes endothelial cells to apoptosis by negatively regulating the key protective molecule survivin, *PLoS One* 4 (12) (2009) e8244.
- [69] T. Quillard, et al., Inflammation dysregulates Notch signaling in endothelial cells: implication of Notch2 and Notch4 to endothelial dysfunction, *Biochem Pharmacol* 80 (12) (2010) 2032–2041.
- [70] M. Ackermann, et al., Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19, *N Engl J Med* 383 (2) (2020) 120–128.
- [71] M. Legrand, et al., Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury, *Nat Rev Nephrol* (2021).
- [72] V. Vishwajeet, et al., Evaluation of liver histopathological findings of COVID-19 by minimally invasive autopsies, *J Clin Exp Hepatol* (2021).
- [73] L.P. Hariri, et al., Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as Compared With Severe Acute Respiratory Syndrome and H1N1 Influenza: A Systematic Review, *Chest* 159 (1) (2021) 73–84.
- [74] P.J. Sime, K.M. O'Reilly, Fibrosis of the lung and other tissues: new concepts in pathogenesis and treatment, *Clin Immunol* 99 (3) (2001) 308–319.
- [75] M.S. Razzaque, T. Taguchi, Pulmonary fibrosis: cellular and molecular events, *Pathol Int* 53 (3) (2003) 133–145.
- [76] P.K. Naik, B.B. Moore, Viral infection and aging as cofactors for the development of pulmonary fibrosis, *Expert Rev Respir Med* 4 (6) (2010) 759–771.
- [77] M.V. Delpino, J. Quarleri, SARS-CoV-2 Pathogenesis: Imbalance in the

- Renin-Angiotensin System Favors Lung Fibrosis, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 10 (340.) (2020).
- [78] A.S. Slutsky, Lung injury caused by mechanical ventilation, *Chest* 116 (1 Suppl) (1999) 9S–15S.
- [79] F. Grimminger, A. Gunther, C. Vancheri, The role of tyrosine kinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis, *Eur Respir J* 45 (5) (2015) 1426–1433.
- [80] S.H. Nile, et al., COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons, *Cytokine Growth Factor Rev* 53 (2020) 66–70.
- [81] K. Yuki, M. Fujiogi, S. Koutsogiannaki, COVID-19 pathophysiology: A review, *Clin Immunol* 215 (2020) 108427.
- [82] R.L. Zemans, S.P. Colgan, G.P. Downey, Transepithelial migration of neutrophils: mechanisms and implications for acute lung injury, *Am J Respir Cell Mol Biol* 40 (5) (2009) 519–535.
- [83] P.M. George, A.U. Wells, R.G. Jenkins, Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy, *Lancet Respir Med* 8 (8) (2020) 807–815.
- [84] P.P. Liu, et al., The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System, *Circulation* 142 (1) (2020) 68–78.
- [85] P. Wenzel, et al., Evidence of SARS-CoV-2 mRNA in endomyocardial biopsies of patients with clinically suspected myocarditis tested negative for COVID-19 in nasopharyngeal swab, *Cardiovasc Res* 116 (10) (2020) 1661–1663.
- [86] J. Schneider, et al. SARS-CoV-2 direct cardiac damage through spike-mediated cardiomyocyte fusion. (2020), Research Square.
- [87] I. Katsoularis, et al., Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study, *Lancet* (2021).
- [88] Z. Mohamadi Yarijani, H. Najafi, Kidney injury in COVID-19 patients, drug development and their renal complications: Review study, *Biomedicine & Pharmacotherapy* 142 (2021) 111966.
- [89] E.M. Rhea, et al., The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice, *Nat Neurosci* 24 (3) (2021) 368–378.
- [90] T.T. Favas, et al., Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions, *Neurol Sci* 41 (12) (2020) 3437–3470.
- [91] Z. Sedaghat, N. Karimi, Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report, *Journal of Clinical Neuroscience* 76 (2020) 233–235.
- [92] L.P. Samaranayake, K.S. Fakhruddin, C. Panduwawala, Sudden onset, acute loss of taste and smell in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review, *Acta Odontol Scand* 78 (6) (2020) 467–473.
- [93] F. Khatoon, K. Prasad, V. Kumar, COVID-19 associated nervous system manifestations, *Sleep Med* (2021).
- [94] J. Saniasaya, Hearing Loss in SARS-CoV-2: What Do We Know? *Ear Nose Throat J* 100 (2\_suppl) (2021) 152S–154S.
- [95] I. Almufarrij, K. Uus, K.J. Munro, Does coronavirus affect the audiovestibular system?. A rapid systematic review, *Int J Audiol* 59 (7) (2020) 487–491.
- [96] S. Villapol, Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome, *Transl Res* 226 (2020) 57–69.
- [97] D.C. Vodnar, et al., Coronavirus Disease (COVID-19) Caused by (SARS-CoV-2) Infections: A Real Challenge for Human Gut Microbiota, *Front Cell Infect Microbiol* 10 (2020) 575559.
- [98] F. Trottein, H. Sokol, Potential Causes and Consequences of Gastrointestinal Disorders during a SARS-CoV-2 Infection, *Cell Rep* 32 (3) (2020) 107915.
- [99] P. Zhong, et al., COVID-19-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms, *Signal Transduct Target Ther* 5 (1) (2020) 256.
- [100] J.A. Müller, et al., SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas, *Nature Metabolism* 3 (2) (2021) 149–165.
- [101] C.-T. Wu, et al., SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment, *Cell metabolism* (2021), S1550-4131(21)00230-8.
- [102] L. Montefusco, et al., Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection, *Nat Metab* 3 (6) (2021) 774–785.
- [103] R.M. Ruggeri, et al., SARS-CoV-2-related immune-inflammatory thyroid disorders: facts and perspectives, *Expert review of clinical immunology* (2021) 1–23.
- [104] A. Saud, et al., COVID-19 and Myositis: What We Know So Far, *Curr Rheumatol Rep* 23 (8) (2021) 63.
- [105] L. Schwartzberg, A. Lin, J. Jorizzo, Cutaneous Manifestations of COVID-19, *Cutis* 107 (2) (2021) 90–94.
- [106] N. Movahedi, V. Ziae, COVID-19 and myositis; true dermatomyositis or prolonged post viral myositis? *Pediatric Rheumatology* 19 (1) (2021) 86.
- [107] U. Zachariah, et al., Targeting raised von Willebrand factor levels and macrophage activation in severe COVID-19: Consider low volume plasma exchange and low dose steroid, *Thrombosis Research* 192 (2020) 2.
- [108] G. Giustino, et al., Coronavirus and Cardiovascular Disease, Myocardial Injury, and Arrhythmia: JACC Focus Seminar, *J Am Coll Cardiol* 76 (17) (2020) 2011–2023.
- [109] M. Kubánková, et al., Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19, *Biophysical Journal* 120 (14) (2021) 2838–2847.
- [110] T. Thomas, et al., Evidence of Structural Protein Damage and Membrane Lipid Remodeling in Red Blood Cells from COVID-19 Patients, *J Proteome Res* 19 (11) (2020) 4455–4469.

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. med. Johannes Scherr,  
Universitäres Zentrum für Prävention und  
Sportmedizin, Universitätsklinik Balgrist,  
Forchstrasse 319, CH-8008 Zürich, Schweiz  
Tel.: +41 44 386 52 09.  
E-Mail: [johannes.scherr@balgrist.ch](mailto:johannes.scherr@balgrist.ch)

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)**ScienceDirect**